TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur Paul RIBIERRE

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne et 12, rue Monsieur-le-Prince
(anciennement 36, rue Serpente.)
—
1906

TITRES

INTERNE DE L'HOPITAL DE LIMOGES (1893)
LAURÉAT DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE LIMOGES (1893)
INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS (1898)
LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
(Prix Saintour, 1901)
DOCTEUR EN MÉDECINE (1903)
ASSISTANT DE CONSULTATION DES HOPITAUX DE PARIS
(Laënnec, 1904, Cochin, 1905-1906)
ADMISSIBLE AU CONCOURS DE MÉDECIN DES HOPITAUX
DE PARIS (1906)

ENSEIGNEMENT

CONFÉRENCES POUR LE CONCOURS DE L'INTERNAT
DES HOPITAUX (1899-1906)
CONFÉRENCES DE PATHOLOGIE ET DE CLINIQUE MÉDICALES
Hopital Saint-Antoine, service du professeur Thoinot,
(1903 et 1906)

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I

PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

L'Hémolyse (1).

Au début de nos recherches sur la résistance des globules rouges, il nous a paru qu'une étude critique des divers processus chimiques de la destruction globulaire constituait une introduction logique et nécessaire à la détermination du procédé technique le plus apte à nous faire connaître les variations de la résistance des globules rouges et ses modalités.

Cette étude comporte les chapitres suivants :

1° Hémolyse par l'eau distillée et les solutions salines agissant par défaut d'isotonie ;

2° Hémolyse par les agents chimiques pénétrant le globule ;

3° Sérums hémolytiques.

De cette étude critique et de la part personnelle que

(1) L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. *Thèse*, Paris, 1903.

nous avons apportée à ces recherches par nos expériences nous paraît se dégager le rôle important joué par les modifications du *stroma* globulaire : celui-ci n'est pas une simsimple membrane semi-perméable à composition chimique fixe ; les modifications chimiques qu'elle peut présenter sont susceptibles d'entraîner la *perméabilité* du stroma pour l'hémoglobine. L'hypothèse de l'*éclatement* de la paroi globulaire est, en effet, demontrée fausse par tout un ensemble de faits.

La perméabilisation du stroma globulaire à l'hémoglobine est réalisée par l'*hydratation* de ce stroma. Celle-ci peut résulter : 1° de la *dilution* exagérée du milieu extérieur : hémolyse par l'*eau distillée*, par les solutions salines diluées de *sels alcalins* fixes et *alcalino-terreux* ne pénétrant pas dans le globule et par certaines substances telles que l'*urée* pénétrant dans le globule et dont le pouvoir globulicide est neutralisé par l'adjonction de la dose isotonique de chlorure de sodium ; 2° de l'augmentation de l'*acidité du stroma pour l'eau* entraînée par la pénétration dans ce stroma de certains sels, dont le type est le *chlorure d'ammonium*. Les *sels biliaires* (taurocholate de sodium) pénètrent la paroi globulaire (alors que l'ion Na + n'est pas pénétrant), à cause du grand nombre de molécules neutres non dissociées de leurs solutions, molécules dont les propriétés pénétrantes sont indépendantes de celles des ions (Nolf).

Or, on peut sinon identifier, du moins rapprocher, dans une très large mesure, le mode d'action des *sérums hémolytiques* de celui des substances chimiques pénétrant le globule et *perméabilisant* son stroma.

Les sérums hémolytiques *normaux* (dont le type est le *sérum d'anguille*, hémolysant pour les hématies de la grenouille, du pigeon, du cobaye, du lapin, du chien, etc.) ne paraissent pas agir, contrairement à ce qu'admettait Buchner, par action fermentative des alexines. Leur action est neutralisée et favorisée par les mêmes agents qui neutralisent (solutions concentrées de sels alcalins fixes, alcalins terreux, température de 0°) ou favorisent (température de 37°) l'action du chlorure d'ammonium.

Les sérums hémolytiques obtenus par *vaccination* ont certainement un mode d'action plus complexe ; toutefois, il semble que les *sensibilisatrices* ne fassent que favoriser l'action des alexines en les fixant en plus grande abondance sur le stroma globulaire.

Ainsi, se manifeste une réelle *unité* dans le mode d'action des différents agents hémolytiques chimiques. Tous, depuis l'eau distillée jusqu'aux sérums complexes obtenus par vaccination, agissent sur le stroma globulaire dont ils modifient la perméabilité normale, de telle sorte qu'il laisse diffuser l'hémoglobine.

Cette importante notion fournit une base solide à l'étude de la résistance globulaire : elle nous montre, dès l'abord, que les variations de cette résistance tiendront, avant tout, à des modifications portant sur le stroma globulaire. Elle nous permet de concevoir que l'étude des modifications de la perméabilité globulaire, sous l'influence d'un seul agent, offre une portée générale et puisse fournir une méthode de mesure de la résistance globulaire.

Étude critique des méthodes de mesure de la résistance globulaire (1).

La question de la résistance globulaire est surtout et avant tout un problème d'ordre *technique* : le manque d'unité technique qu'ont présenté les recherches des différents observateurs est pour beaucoup dans l'insuffisance ou l'imprécision des résultats fournis par une étude à laquelle se sont attachés des savants comme Malassez, Hamburger, Vaquez, Mosso, Viola, etc. Avant d'adopter une méthode de mesure, nous avons passé en revue les diverses méthodes employées avant nous depuis les premiers travaux de Malassez.

Cette revue critique, entreprise sans aucune idée préconçue, a été faite à la lumière des notions fournies par l'étude de l'hémolyse dans les solutions salines diluées et a été guidée par les desiderata formulés par Vaquez, au Congrès de 1900, pour la détermination d'une *méthode idéale* de mesure de la résistance globulaire.

Nous avons été ainsi amené à rejeter d'une méthode pratique les essais de détermination des modifications subies par les globules plongés dans des solutions de plus en plus hypotoniques, jusqu'au moment où l'hémoglobine commence à diffuser dans le milieu extérieur : les difficultés insurmontables de technique ne nous ont du reste pas

(1) *Thèse*, Paris, 1903. — De la résistance des globules rouges et de ses variations. *Folia hæmatologica. II Jahrg.* n° 3.

paru compensées par une précision absolue des résultats. Les méthodes fondées sur la *numération* des globules rouges dans un volume donné de sang, placé dans des solutions de titre décroissant, nous ont par une pas tenir compte suffisamment de facteurs étrangers à l'hémolyse. Celles basées sur la quantité d'*hémoglobine* diffusée comporteraient des déterminations multiples et extraordinairement complexes et sont peu susceptibles d'applications à la clinique. Enfin le procédé de l'*hématocrite* est absolument inexact.

Nous avons conclu à la fois de notre étude critique et des nombreux essais personnels que nous avons tentés de ces divers procédés, que la méthode pratique, applicable à la clinique, était la méthode *macroscopique* empruntée aux travaux de Hamburger et complétée par certaines déterminations dont les auteurs italiens, Mosso, Viola, ont montré toute l'importance.

Cette méthode se base essentiellement sur la détermination : 1° du titre de la solution de chlorure de sodium dans laquelle il y a un *début de diffusion* de l'hémoglobine pour un sang donné ; 2° du titre de la solution du même sel dans laquelle l'hémolyse est *macroscopiquement totale*, aucun dépôt globulaire ne subsistant dans le fond du tube après centrifugation, aucun trouble du liquide fortement teinté en rouge n'apparaissant après agitation. Dans la première solution s'hémolysent les globules à *résistance minima* ; dans la seconde les globules à *résistance maxima*.

Méthode personnelle de mesure de la résistance globulaire (1).

Le principe de la méthode que nous avons adoptée depuis 1900, sous la direction de notre maître, M. Vaquez, et employée depuis, est emprunté à Hamburger.

Nous avons également tenu compte des données importantes fournies par les travaux des auteurs italiens et notamment de Mosso et de Viola. Les modifications personnelles que nous avons apportées aux divers procédés employés par ces auteurs ont été guidés par des considérations cliniques et techniques ; nous avons voulu employer la plus petite quantité de sang possible et éliminer toutes les causes étrangères au sang lui-même et susceptibles, comme nous avons pu nous en convaincre par de multiples recherches, de fausser les résultats.

Nous n'entrerons pas dans l'exposé détaillé de cette méthode que l'on trouvera dans les publications citées, et nous rappellerons seulement notre mode de notation.

La solution dans laquelle la diffusion de l'hémoglobine commence à se manifester (*résistance minima*) étant, par exemple, une solution à 0,44 p. 100 de NaCl nous disons que $R^1 = 44$. La solution correspondant à l'hémolyse macroscopique totale (*résistance maxima*) étant une solution à 0,34 p. 100, nous disons que $R^2 = 34$.

(1) *Thèse*, Paris, 1903. — *Folia hæmatologica. II Jahrg.* n° 3.

La notion de l'*étendue de résistance* est fournie par la différence existant entre R[1] et R[2].

Nous avons enfin établi des *courbes d'hémolyse ou de résistance*, qui complètent heureusement les notions précédentes, en montrant les modalités suivant lesquelles le passage s'établit entre R[1] et R[2].

Notre méthode considérée par Bezançon et Labbé dans leur *Traité d'Hématologie* (1) comme la plus pratique, a été employée ultérieurement par Widal et Ravaut, Paris et Salomon, Rist et Ribadeau-Dumas, Rist, Guinon et Simon (2),

La résistance globulaire chez l'homme normal (3).

De nombreuses recherches nous ont montré que chez l'homme normal, la résistance globulaire varie dans de très faibles limites : R[1] = 42 à 44. R[2] = 34 à 36.

Les différents actes et les divers états physiologiques, le sexe, l'âge ne nous ont pas paru commander, malgré l'opinion contraire de certains auteurs, des variations plus étendues.

(1) Bezançon et Labbé. *Traité d'hématologie*, p. 306.

(2) Widal et Ravaut. Soc. méd. des hôp. 1902. — Paris et Salomon. Soc. Biologie, février 1903. — Rist et Ribadeau-Dumas. Soc. Biologie, 1904, etc.

(3) *Thèse*, Paris, 1903. *Folia hæmatologica*, II, Jahrg., n° 3.

La résistance globulaire et l'hémolyse expérimentale par l'eau distillée (1).

Nous avons montré que les injections intra-veineuses d'eau distillée, prolongées pendant deux mois, n'augmentent pas la résistance des globules rouges chez le chien.

Ce fait comporte deux conclusions importantes :

1° La destruction, *in vivo*, par l'eau distillée, des hématies les moins résistantes n'entraine immédiatement aucune modification dans les résultats fournis par l'étude de la résistance globulaire, *in vitro*.

2° Toutes les substances hémolysantes ne sont pas également capables de déterminer chez les animaux auxquels on les injecte, une augmentation de la résistance globulaire parmi elles, l'eau distillée est la moins active.

Ces conclusions ont une importance considérable, en ce qui concerne l'interprétation de l'augmentation de la résistance globulaire dans l'ictère.

Action stimulante sur l'hématopoièse des sérums hémolytiques obtenus par vaccination (2).

Nous avons démontré par plusieurs expériences, l'action stimulante de très faibles doses des sérums hémolytiques

(1) *Thèse*, Paris, 1903.
(2) *Thèse*, Paris, 1903.

obtenus par vaccination, sur l'hématopoièse, chez le cobaye. C'est la confirmation, pour cet animal, des résultats obtenus antérieurement chez le lapin par Cantacuzène.

La résistance des globules rouges dans l'ictère expérimental et chez les animaux injectés avec de la bile et des sels biliaires (1).

Après *ligature du cholédoque*, chez le chien, nous avons observé une *augmentation* de la résistance des globules rouges de cet animal, très notable, à l'égard de l'eau distillée, moindre, mais nette, à l'égard du taurocholate de sodium dont nous avions vérifié, après d'autres auteurs, l'action hémolytique intense, *in vitro*.

Cette augmentation de résistance est la même, que l'on s'adresse au sang non défibriné, au sang défibriné, aux globules rouges lavés avec une solution isotonique de NaCl.

L'injection intra-veineuse de *bile* chez le lapin ne nous a pas paru modifier nettement la résistance des hématies.

Les injections intra-péritonéales et sous-cutanées de *taurocholate de sodium*, chez le lapin et chez le chien, augmentent très notablement la résistance des hématies de ces animaux à l'eau distillée. L'augmentation de résistance au taurocholate de sodium est également nette, mais relativement beaucoup moins intense.

(1) *Ibid.* Soc. Biologie, 26 juillet 1902.

Ces résultats ont été, en tous points, confirmés par les travaux ultérieurs de Rist et Ribadeau-Dumas (1), qui ont enrichi cette étude de nouveaux faits, mais n'ont rien retranché à ceux que nous avions nous-même établis. Leur importance s'affirmera, lorsqu'il nous faudra interpréter l'augmentation de la résistance globulaire, au cours de l'ictère, chez l'homme.

(1) Soc. Biologie, 1904, passim, Ribadeau-Dumas. *Thèse*, Paris, 1905.

II

PATHOLOGIE GÉNÉRALE. HÉMATOLOGIE

De la résistance des globules rouges dana l'ictère (1).

(En collabor. avec M. Vaquez.)

Au cours de l'ictère, quelle qu'en soit la cause et d'une façon très précoce, les globules rouges présentent une *augmentation de résistance*, très marquée, à l'action de l'eau distillée. Le fait a été signalé par Chanel, et plus tard, von Limbeck, Maragliano, Viola, Vaquez, l'ont confirmé. Nous avons voulu étudier avec détails les modalités et la pathogénie de ce phénomène si curieux. Les recherches techniques et expérimentales relatées dans la première partie de cet exposé ont été guidées par cette idée directrice.

Nos premières recherches, publiées en 1902, portaient sur une vingtaine de cas d'ictère de causes diverses et dans tous résistance minima et résistance maxima étaient augmentées. Depuis, tous les faits que nous avons observés ont confirmé ces résultats. Au troisième ou quatrième

(1) Soc. Biologie, 26 juillet 1902. *Ibid.*, 26 mars 1904. *Thèse*, Paris, 1903.

jour d'un ictère catarrhal, on note communément les chiffres suivants : R¹ = 36, R² = 24. Deux facteurs semblent surtout augmenter la résistance globulaire : l'*intensité* de l'ictère et son *ancienneté*. Les malades qui présentent des *poussées* successives d'ictère (cirrhose de Hanot, foie cardiaque), voient leur résistance augmenter à chaque poussée et les valeurs de R¹ et R² s'abaissent de plus en plus.

Nous avons voulu élucider le mécanisme de ce phénomène si curieux et les recherches que nous avons instituées en font saisir tout l'intérêt et montrent qu'il se rattache au grand problème de l'*immunité*.

Il est certain qu'il ne s'agit pas là, contrairement aux suppositions de Malassez, Limbeck, Chanel, Urcelay, etc., d'une *destruction in vivo* des globules à résistance *minima*, car la résistance *maxima* est elle-même augmentée et le nombre des globules rouges d'un ictérique peut s'élever parallèlement à l'augmentation de leur résistance. Nous avons vu d'ailleurs (voir p. 14), que la destruction des globules les moins résistants, chez un chien, à l'aide d'injections intra-veineuses d'eau distillée n'augmente pas, sur le moment même, la résistance du sang *in vitro*.

Les résultats expérimentaux que nous avons exposés plus haut ont servi de base à notre interprétation de l'augmentation de la résistance des globules rouges dans l'ictère. Ayant obtenu cette augmentation de résistance chez le lapin et le chien, par la ligature du cholédoque, par les injections répétées de taurocholate de sodium, nous avons conclu qu'il s'agissait d'un véritable processus *d'immunisation*.

Cette immunisation est à la fois *humorale* et *cytologique*, ainsi que nous l'avons démontré dès 1902.

Elle est humorale, car l'adjonction d'une très petite quantité de sérum ictérique *in vitro*, à des globules normaux, augmente leur résistance à l'eau distillée. Ce pouvoir protecteur du sérum *disparaît après chauffage* à 55 degrés pendant une demi-heure. Ce fait a été confirmé par les recherches ultérieures de Rist et Ribadeau-Dumas.

Mais l'immunisation est, en outre, *cytologique*. Nous avons montré que des globules d'ictérique (homme ou chien) minutieusement *lavés* et débarrassés de toute trace de sérum, conservent une résistance augmentée. Par contre, les propriétés antilytiques d'un sérum ictérique ne peuvent pas être cédées par lui à des hématies d'un autre sang; si des globules de sang neuf mis préalablement au contact du sérum ictérique, sont repris par du sérum physiologique, lavés et centrifugés, leur résistance ne varie pas.

La réalité d'un processus d'immunisation n'est donc pas douteuse ; nous avons nettement fixé quelques-uns de ses caractères. Mais nous ne pouvons nous prononcer sur sa nature même.

Il ne nous paraît pas qu'il s'agisse d'un processus rigoureusement spécifique. Les recherches antérieures de Vast ont démontré que les injections répétées, à petites doses, de toluylène-diamine augmentent également la résistance des globules à l'eau distillée. D'autre part, la résistance des hématies chez les ictériques et les animaux injectés avec le taurocholate est relativement plus élevée à l'égard de l'eau distillée que vis-à-vis des sels biliaires.

Enfin, en clinique, certains états autres que l'ictère, qui s'accompagnent de destructions répétées de globules rouges (cancer, paludisme), offrent également une augmentation de résistance globulaire.

Il nous semble logique d'admettre que, dans ces différents états, il se forme dans l'organisme des *antihémolysines*, par vaccination, sous l'influence des destructions modérées mais répétées de globules. Si l'immunisation humorale peut offrir une certaine spécificité, l'immunisation cytologique, réalisée par des modifications de perméabilité du stroma globulaire, se traduit d'une façon beaucoup plus banale par l'augmentation générale de résistance de l'élément.

Notre étude de l'hémolyse, en nous montrant que l'action des divers agents chimiques hémolytiques s'exerce par des processus sensiblement identiques, nous permettait de prévoir ce résultat.

Quoi qu'il en soit, cette question de la résistance globulaire se rattache étroitement au grand problème de l'immunité et lui rapporte quelques éclaircissements ; c'en serait assez pour justifier l'intérêt que nous lui avons accordé et les recherches longues et délicates qu'elle nous a coûtées.

De la résistance des globules rouges et de ses variations (1).

Etude d'ensemble publiée dans la revue internationale d'hématologie *Folia hæmatologica.*

Elle comprend l'exposé critique des méthodes techniques, des résultats obtenus à l'état physiologique par différents auteurs et par nous-même, des modifications de la résistance dans divers états pathologiques rapportées dans la littérature médicale.

Nous y joignons une vue d'ensemble de nos travaux personnels, notamment de ceux qui ont trait à l'augmentation de la résistance dans l'ictère, exposés au chapitre précédent.

Nous y relatons les résultats que nous ont fournis nos examens de résistance dans deux cas d'*hémorrhagies abondantes* où nous avons noté une légère *diminution* de la résistance minima, et dans un cas d'*anémie pernicieuse* où, contrairement à l'assertion de Veyrassat, nous avons observé une augmentation notable de la résistance. ($R^1 = 36$; $R^2 = 26$).

(1) *Folia hæmatologica.* II. Jahrg, n° 3.

Des modifications de volume des hématies au cours de l'ictère (1).

(En collaboration avec M. Vaquez.)

Alors que les auteurs classiques prétendaient que la présence des pigments biliaires dans le sang ne déterminait aucune modification des hématies, nous avons pu démontrer, dans des recherches faites avec notre maître, M. Vaquez, sur onze cas d'ictère, que les globules rouges des ictériques présentent *constamment* une *augmentation de diamètre* de 1 *à* 2 μ (8 μ 5 *à* 9 μ 25 au lieu de 7 μ 5),

Cette augmentation de volume est précoce et persiste jusqu'à ce que le sérum soit débarrassé de pigments.

Des hématies normales placées, durant quelques heures, dans du sérum ictérique présentent également une augmentation de volume. Il s'agit donc vraisemblablement de phénomènes d'ordre physique dus à la pénétration dans les hématies de substances indéterminées.

Lymphocythémies leucémiques et aleucémiques (2).

(En collaboration avec M. Vaquez).

Dans ce travail, à côté d'un cas de *leucémie à lymphocytes*, typique et classique (750.000 globules blancs et

(1) Soc. Biologie, 19 juillet 1902.

(2) Soc. méd. des hôp., 27 juillet 1900, 7 novembre 1902.

99 p. 100 de lymphocytes), nous rapportons deux observations d'*hypertrophies ganglionnaires* généralisées dans un cas, localisées au médiastin dans l'autre ; dans l'un de ces cas existait une *augmentation moyenne* du nombre total des leucocytes (50.000), dans l'autre une *leucopénie* (2.300) ; mais tous deux offraient une *inversion de la formule leucocytaire* conçue sur le même type et absolument comparable à celle de la leucémie lymphatique : lymphocytes, 92 à 97 p. 100, polynucléaires, 3 à 8 p. 100, pas de formes anormales.

Si donc, l'on fait abstraction du nombre total des globules, de l'état leucémique, subleucémique ou aleucémique, la similitude absolue des modifications de l'équilibre leucocytaire, l'analogie des lésions ganglionnaires, nous paraissent devoir faire admettre dans le même cadre des types morbides qu'aurait pu séparer une observation superficielle, basée uniquement sur le nombre total des leucocytes.

Cette classification purement hématologique est certainement provisoire et devra disparaître, le jour où la pathogénie pourra fournir une base plus solide à la nosographie des états leucémiques et pseudo-leucémiques. Au moment où nous avons publié ce travail, elle nous paraissait, et elle nous paraît encore, à l'heure actuelle, d'une utilité pratique réelle : elle repose, en effet, sur la notion la plus solidement établie par les travaux hématologiques dont Ehrlich fut l'initiateur : la notion de *l'équilibre leucocytaire*. Une classification basée sur les modifications de l'équilibre leucocytaire offre le grand avantage de séparer les uns des autres des cas réunis dans le groupe confus de

l'adénie ou de la lymphadénie, d'affirmer les relations étroites de certains états aleucémiques et leucémiques, tandis que le terme de pseudo-leucémies, adopté par certains auteurs, semble éloigner toute idée de parenté entre des états caractérisés cependant par une déviation, dans le même sens, de la leucocytopoièse.

Accessoirement, nous notons le développement énorme dans le cas de leucémie lymphocytique, des *lymphomes* dans le foie. On ne saurait invoquer ici la reviviscence d'une fonction embryonnaire ; si cette hypothèse (Dominici) peut paraître justifiée, en ce qui concerne la leucémie myélogène, c'est, dans la leucémie lymphocytique, le processus *métastatique* qui doit être invoqué.

Lymphadénome atypique avec polynucléose. Rapports avec la leucémie (1).

(En collaboration avec M. Vaquez).

Ce travail a pour objet la relation et l'étude critique d'un cas d'adénopathies généralisées, à évolution chronique, dues au développement d'un *lymphadénome atypique* non tuberculeux, constitué uniquement par des éléments polynucléaires neutrophiles, ainsi que l'a montré une biopsie. Le sang offrait, avec une *leucocytose* variant de 35.000 à 50.000 globules blancs, une *polynucléose* intense (90 p. 100), sans myélocytose. L'intérêt de ce fait réside surtout dans les modifications présentées par les humeurs

(1) Soc. médic. des hôp., 14 décembre 1900.

(crachats spumeux, liquide pleural clair, urines) lesquelles renfermaient un grand nombre de polynucléaires neutrophiles : à ce point de vue, ce cas peut être rapproché des leucémies myélogènes dans lesquelles Ehrlich et Milchner ont montré que les exsudats inflammatoires des séreuses renfermaient les divers types de leucocytes du sang circulant.

Les polynucléoses représentent presque toujours des leucocytoses symptomatiques, à évolution aiguë, en relation avec des infections passagères. Le cas actuel, d'une observation rare, doit être interprété de façon toute différente : la présence constante des polynucléaires en excès dans le sang, leur apparition dans les divers liquides de l'organisme, les infiltrations intra-ganglionnaires qu'ils avaient provoquées, font sortir cette observation du cadre des leucocytoses banales et en font une véritable *polynucléose infectante* qui mérite de prendre place entre les leucocytoses symptomatiques et les leucémies.

Dans le cas actuel, des essais thérapeutiques avec un sérum *leucolytique* n'ont fourni aucun résultat appréciable, ni en bien, ni en mal.

Anémie pernicieuse gravidique ; réaction myéloïde. Néphrite interstitielle latente (1).

(En collaboration avec M. Aubertin.)

Observation d'anémie pernicieuse gravidique chez une

(1) *Thèse* d'Aubertin, Paris, 1905. Les réactions sanguines dans les anémies graves. Obs. V, p. 134.

jeune femme de 22 ans. On note au point de vue hématologique une *faible réaction myéloide*, et au point de vue anatomique l'absence de pigment ferrique dans le foie.

L'examen histologique des reins permet de reconnaître l'existence d'une *néphrite interstitielle* latente, évidemment ancienne. Un cas analogue a été rapporté par Marcel Labbé et Lortat-Jacob. Mais nous pensons qu'on ne saurait interpréter notre cas selon la théorie émise par ces auteurs (anémie par dilution sanguine). Nous considérons que ce cas concerne bien une anémie pernicieuse d'origine gravidique, dont elle a tous les caractères cliniques : l'imperméabilité rénale a déterminé la rétention des substances hémolysantes encore inconnues qui sont vraisemblablement la cause de l'anémie gravidique.

Valeur sémiologique des variations leucocytaires (1).

(En collaboration avec M. Ravaut.)

Ce mémoire inédit, composé en 1901 et couronné par la Faculté, constituait une revue générale et une étude critique auxquelles nous avons joint des documents personnels.

Nous affirmions nettement l'importance primordiale de la notion de *l'équilibre leucocytaire* qui nous paraissait fournir la base la plus solide pour une classification des

(1) *Mémoire inédit*, prix Saintour, Faculté de médecine de Paris, 1901.

réactions leucocytaires, ainsi que nous avions essayé de le démontrer dans notre travail antérieur sur les lymphocythémies leucémiques et aleucémiques. La notion des *variations qualitatives* jointe à celle de la *durée* de ces variations nous a paru devoir dominer toute l'étude des réactions leucocytaires.

III

PATHOLOGIE INTERNE

Cirrhose avec ictère, à type histologique monocellulaire, chez un tuberculeux (1).

Observation d'un cas de cirrhose assez difficile à classer, malgré la multiplicité des formes anatomo-cliniques. Gilbert et Castaigne, commentant ultérieurement notre observation, l'ont fait entrer dans le cadre de la cirrhose hypertrophique diffuse, sous la dépendance de l'alcoolisme et de la tuberculose associés — mais l'alcoolisme était minime chez notre phtisique.

Les caractères étiologiques et la présence de nodules embryonnaires très nombreux (on sait la rareté des *vrais* tubercules histologiques dans le foie) montrent nettement le rôle primordial de la tuberculose dans ce cas.

Il se caractérise cliniquement par l'hypertrophie du foie, l'ictère, la diarrhée, l'absence d'ascite, l'évolution rapide vers le coma terminal ; anatomiquement par la dislocation de la travée hépatique que dissocie, cellule par cellule, un tissu conjonctif jeune, riche en éléments embryonnaires ;

(1) Société anatomique, juin 1899.

peu d'atteinte visible des cellules hépatiques, en particulier ni infiltration, ni dégénérescence graisseuses.

Otite et méningite cérébro-spinale (1).

(En collaboration avec M. Vaquez.)

Observation d'un cas de méningite cérébro-spinale de l'adulte, terminée par la mort, et surveuue en dehors de toute influence épidémique. La ponction lombaire décela un liquide louche dans lequel l'examen cytologique révéla une *polynucléose* intense. Les recherches bactériologiques (examen direct, cultures et inoculations) permirent de reconnaître la présence d'un diplocoque offrant les caractères du *méningocoque* (type Weichselbaum).

Cette femme présentait une ancienne otite purulente, fétide, sans rétention, mais avec un certain degré de carie du rocher. Il faut voir, croyons-nous, dans cette suppuration de l'oreille, le poiut de départ de l'infection méningée. Cette méningite cérébro-spinale diffuse, à prédominance nettement spinale, dans le cas actuel, constitue une forme particulière de méningite otitique, assez rarement observée et qui mérite d'être opposée à la méningite encéphalique localisée, si fréquente dans les suppurations de l'oreille moyenne. Des cas analogues ont été rapportés, notamment par Lermoyez, par Labbé et Froin.

(1) Soc. méd. des hôp., 8 mars 1901.

Les causes de l'urémie convulsive (1).

(En collaboration avec M. Louis Guinon.)

Relation de deux observations d'urémie convulsive chez des adultes atteints de néphrite chronique ; l'un deux présentait nettement, dans ses antécédents, des crises comitiales ; l'autre était indemne de tout passé épileptique. La confrontation de ces deux cas montre que l'opinion d'après laquelle l'urémie convulsive ne serait qu'une épilepsie vraie réveillée par l'auto-intoxication est manifestement exagérée : en pareil cas, la *prédisposition nerveuse* est un élément important, mais non nécessaire.

Idées mélancoliques et suicide dans un cas de fièvre typhoïde (2).

(En collaboration avec M. Souques.)

Nous avons rapporté cette observation, parce que la jeune femme qui en fait l'objet, n'ayant succombé que deux jours après sa tentative de suicide, il nous a été possible de reconstituer le mécanisme psychologique de cette tentative morbide.

Notre malade, au seizième jour de la fièvre typhoïde, s'est

(1) Soc. Méd. des Hôpitaux, 23 juin 1899.
(2) Soc. Med des Hôpitaux, 13 décembre 1901.

précipitée par la fenêtre, dans un véritable *raptus mélancolique*, consécutif à une *idée fixe terrifiante*. Elle se voyait sur le point de subir le supplice du « décollement des épaules ».

Nous insistons sur le caractère *onirique* de ce délire, ce qui est, suivant l'opinion maintes fois développée par le professeur Régis, l'élément essentiel des *délires toxi-infectieux*; sur la *prédisposition* mentale affirmée par une émotivité exagérée; enfin, sur la nécessité de la *surveillance* étroite des typhoïdiques qui, plus que la suggestion conseillée en pareil cas par Régis, nous paraît constituer le véritable moyen prophylactique de pareils accidents.

Ictère grave et syndrome psychonévritique. Evolution et guérison parallèles (1).

(En collaboration avec M. Hudelo.)

Chez un *saturnin alcoolique*, nous avons vu se développer et se dérouler, pendant plusieurs semaines, dans une évolution remarquablement parallèle, un syndrome d'*insuffisance hépatique* et un syndrome *psychonévritique*. Les relations étroites de ces deux syndromes s'affirmèrent par leurs fluctuations nettement parallèles et leur guérison contemporaine.

Les points sur lesquels nous insistons particulièrement sont : la netteté de la crise urinaire polyurique et azotu-

(1) *Tribune Médicale*, juillet 1906.

rique, au seuil de la convalescence : l'importance des phénomènes hallucinatoires sensitifs et sensoriels ; le caractère onirique du délire.

Suivant la remarque de Dupré, en pareil cas, l'un des éléments du syndrome bipolaire psycho-névritique est toujours fortement atténué par rapport à l'autre. Notre observation n'échappe pas à cette loi générale : chez notre malade, les troubles névritiques ne s'affirmaient nettement qu'à un examen attentif.

Cette observation met en lumière, une fois de plus, et de façon particulièrement suggestive, l'importance de l'*insuffisance hépatique* dans la genèse des délires toxiques.

Albuminurie massive et transitoire au cours de la colique hépatique (1).

Chez une malade en pleine crise de coliques hépatiques, nous avons observé une albuminurie remarquable à la fois par son abondance (5 grammes par litre), la rapidité de son apparition dans le cours du syndrome douloureux et la brusquerie de sa disparition une fois celui-ci terminé.

L'albuminurie est fréquente au cours de la colique hépatique, d'après Naunyn ; mais nous ne possédons aucune notion classique sur l'importance et l'évolution de cette albuminurie. A ce point de vue, notre observation offre donc l'intérêt d'un fait jusqu'à ce jour exceptionnel.

(1) *Tribune Médicale*, 1905.

Quant à la pathogénie de cette albuminurie, que ses caractères évolutifs et, d'autre part, l'histoire antérieure, actuelle et ultérieure de la malade ne permettaient pas de rattacher à une néphrite, ni à une auto-intoxication d'origine hépatique, elle nous paraît devoir être rapportée à des *variations vaso-motrices rénales*, brusques, d'origine réflexe. Nous la rapprochons de l'albuminurie, également massive et transitoire, que l'on observe parfois au cours de la colique saturnine (Vaquez). Nous insistons enfin sur l'évolution bénigne de cet accident : l'*abondance* et la *brusquerie* de l'albuminurie paraissent intimement liés à son caractère *transitoire* et semblent bien en relation avec une origine purement mécanique.

Sarcomes à cellules fusiformes du tissu cellulaire rétro-péritonéal, de l'aisselle, de l'estomac et de l'intestin (1).

(En collaboration avec M. Milian.)

Les particularités intéressantes de cette observation sont la multiplicité des productions sarcomateuses, les localisations, exceptionnelles, au niveau du jéjunum et de l'estomac, la terminaison par perforation intestinale consécutive à l'ulcération d'une des tumeurs jéjunales.

L'évolution clinique fut remarquable par sa lenteur qui cadre bien avec le type histologique de la tumeur (sarcome à cellules fusiformes et à myéloplaxes).

(1) Société anatomique, février 1899.

Anévrysme latent de l'aorte thoracique descendante (1)

Exemple remarquable de l'évolution latente des anévrysmes de l'aorte thoracique descendante, véritable *zone indifférente*, au point de vue clinique, de la pathologie aortique. Le malade, porteur d'un anévrysme extrêmement volumineux, avait présenté pour la première fois des troubles dyspnéiques, vingt jours avant sa mort, qui est survenue par asphyxie progressive.

Les organes comprimés étaient la bronche et surtout le poumon gauches : celui-ci ne présentait comme lésions secondaires que de l'atélectasie.

Nous insistions, dès cette époque, sur l'importance de la radioscopie chez tout malade présentant le moindre symptôme médiastinal.

Artérite aiguë au cours de la grippe (2).

Cette observation, rapportée dans la thèse de Boisramé, a pour objet un cas d'artérite de la pédieuse, survenue au début de la convalescence d'une broncho-pneumonie grippale chez un alcoolique. Pendant un certain temps, l'in-

(1) Société anatomique, octobre 1899.
(2) Observation in *thèse* de Boisramé. Paris, 1899.

tensité des douleurs, la disparition des battements de la pédieuse, le refroidissement du pied et l'apparition de plaques livides au niveau des orteils, firent craindre le sphacèle. Au bout de quelques jours les accidents rétrocédèrent.

Les artérites des membres, au cours de la grippe, ne sont pas rares, mais une évolution aussi favorable a été exceptionnellement notée.

Epanchement chyliforme de la plèvre, de nature tuberculeuse (1).

Cette observation, relatée dans la thèse de Poupy, se rapporte à une pleurésie chronique, de nature tuberculeuse, dont l'épanchement, *récidivant*, présenta, lors des deux premières thoracentèses l'aspect *chyliforme* : il contenait alors de nombreuses granulations graisseuses et des tablettes de cholestérine. Le liquide s'étant reproduit après la deuxième thoracentèse, les ponctions ultérieures retirèrent un liquide *séro-fibrineux*.

La particularité la plus intéressante de cette observation est précisément le retour à l'aspect séro-fibrineux, circonstance favorable à l'interprétation pathogénique de Letulle, pour qui l'aspect lactescent résulte de la régression granulo-graisseuse de la fibrine et des leucocytes d'un épanchement préalablement séro-fibrineux.

(1) Observation in *thèse* de Poupy. Paris, 1898.

IV

ANTHROPOLOGIE ET HYGIÈNE

Anthropologie psychique.

(Article en collaboration avec M. E. Dupré dans le *Traité d'Hygiène* publié sous la direction de Brouardel, Chantemesse et Mosny, fasc. III, p. 63-114.)

Les directeurs de ce Traité estimant que l'hygiène moderne « revendique pour elle tout ce qui concerne la santé des écoliers, non plus seulement au sens étroit de leur préservation contre les maladies transmissibles, mais au sens beaucoup plus large de leur culture physique intégrale, et de l'adaptation de leur culture intellectuelle à la capacité physique de chacun d'eux » ont voulu qu'une partie du *Traité d'Hygiène* fût consacrée à l'*Hygiène intellectuelle.*

L'hygiène intellectuelle qui doit s'efforcer de modifier et de renouveler, dans la mesure du possible, les vieilles disciplines de l'éducation, doit puiser ses inspirations dans une connaissance aussi précise que possible des étapes et des lois de l'évolution psychique. L'*anthropologie psychique* constitue ainsi la préface indispensable à l'étude de l'hygiène intellectuelle.

Les directeurs du traité ont voulu confier à des médecins cette étude de la psychogénèse, trop longtemps réservée à des *psychologues* qui ne surent pas toujours se garder d'être des *métaphysiciens*. Nous avons cru répondre à l'inspiration qui les a guidés, en éliminant de cette étude tout ce qui ne repose pas, à l'heure actuelle, sur des bases *physiologiques* indiscutables et en nous laissant constamment diriger par la notion de l'*unité somato-psychique* de l'organisme d'où résulte la personnalité humaine, dont toutes les manifestations sont solidaires les unes des autres.

Il n'entrait pas dans notre dessein et il n'était pas de notre compétence, de formuler des plans d'études et de faire œuvre à proprement parler pédagogique. Mais le physiologiste et le médecin sont les guides naturels du pédagogue : nous nous sommes efforcés de dégager de l'étude de l'anthropologie psychique les règles d'hygiène intellectuelle très générales que le pédagogue ne doit pas méconnaître sous peine de faire œuvre vaine ou nuisible.

Enfin la question de la *fatigue* et du *surmenage intellectuels* devait trouver sa place dans cette étude de physiologie appliquée à l'hygiène : nous l'avons entreprise avec le souci de n'accepter que les faits scientifiquement démontrés et d'estimer à leur juste valeur certaines données de la psychologie expérimentale dont la précision est plus apparente que réelle.

Cet article comprend les chapitres suivants :

I. L'Évolution et la croissance psychiques. — Considérations générales. Les étapes de l'évolution psychiques.

II. L'Éducation intellectuelle. — But de l'éducation intellectuelle. Les fondements psychologiques de l'éducation intellectuelle.

III. La fatigue et le surmenage intellectuels. — La fatigue intellectuelle. Surmenage intellectuel et surmenage scolaire. Les méthodes d'évaluation de la fatigue intellectuelle chez les écoliers et leurs applications pratiques.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Application à l'étude de la résistance globulaire dans l'ictère. *Thèse*, Paris, 1903, 160 p.

De la résistance du sang au cours de l'ictère (col. Vaquez). Soc. Biologie, 26 juillet 1902.

De la résistance du sang dans l'ictère et au cours de l'immunisation contre le taurocholate de soude (col. Vaquez). Soc. Biologie, 26 mars 1904.

De la résistance des globules rouges et de ses variations. *Folia hœmatologica*, II Jahrg, 1905, nº 3.

Des modifications de volume des hématies au cours de l'ictère (col. Vaquez). Soc. Biologie, 19 juillet 1902.

***

Lymphocythémies leucémiques et aleucémiques (col. Vaquez). Soc. méd. des hôp., 27 juillet 1900.

Lymphocythémie aleucémique (col. Vaquez). Soc. méd. des hôp., 7 novembre 1902.

Lymphadénome atypique avec polynucléose. Rapports avec la leucémie (col. Vaquez). Soc. méd. des hôp., 14 décembre 1900.

Anémie pernicieuse gravidique ; réaction myéloïde ; faible néphrite interstitielle latente. Obs. commentée in *Thèse* d'Aubertin, Paris, 1905.

Valeur sémiologique des variations leucocytaires (col. Ravaut). Mémoire inédit couronné par la Faculté de Paris, prix Saintour, 1901.

***

Sarcomes à cellules fusiformes du tissu cellulaire rétro péritonéal, de l'estomac et de l'intestin (col. Millan). Soc. anatomique, février 1899.

Cirrhose avec ictère à type histologique monocellulaire chez un tuberculeux. Soc. anatomique, juin 1899.

Anévrysme latent de l'aorte thoracique descendante. Soc. anatomique, octobre 1899.

Epanchement chyliforme de la plèvre, de nature tuberculeuse. Observation in *Thèse* de Poupy, Paris, 1898.

Artérite aiguë au cours de la grippe. Observation in *Thèse* de Boisramé, Paris, 1899.

Les causes de l'urémie convulsive (col. L. Guinon). Soc. méd. des hôp., 23 juin 1899.

Otite et méningite cérébro-spinale (col. Vaquez). Soc. méd. des hôp., 8 mars 1901.

Idées mélancoliques et suicide dans un cas de fièvre typhoïde (col. Souques). Soc. méd. des hôp., 13 décembre 1901.

Albuminurie massive et transitoire au cours de la colique hépatique. *Tribune médicale*, 1905.

Ictère grave et syndrome psychonévritique. Evolution et guérison parallèles (col. Hudelo). *Tribune médicale*, 1906.

***

Anthropologie psychique (col. Dupré). Article in *Traité d'hygiène* de Brouardel, Chantemesse et Mosny, fasc. III, p. 62-114, 1906.

TABLE DES MATIERES

IMPRIMERIE F. DEVERDUN, BUZANÇAIS (INDRE)